Aus der Universitäts-Frauenklinik Heidelberg.
Vorstand: Prof. Dr. Runge.

Beiträge zur Therapie der Ovarialinsuffizienz

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
einer
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg

vorgelegt von

Günther Henninger
aus Frankfurt a. M.-Höchst.

Lane Medical Library

1939

Buchdruckerei Richard Mayr, Würzburg.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Heidelberg.

Dekan: Prof. Dr. H. Runge

Referent: Doz. Dr. O. Busse

Wenn bisher die praktischen Erfahrungen bei Anwendung der Therapie mit Ovarialhormonen in der Gynäkologie vielfach nur in geringem Maße den Erwartungen entsprachen, die man bei Einführung dieser Behandlungsform in sie setzte, so dürfen dafür wohl folgende Gründe angeführt werden: Die Vorgänge, die sich beim Ablauf des Mensualzyklus abspielen, das Ineinandergreifen aller der zahlreichen Faktoren, aus deren Wirken schließlich als Endergebnis die Menstruationsblutung hervorgeht, sind seit verhältnismäßig so kurzer Zeit erst bis zu einem gewissen Grade geklärt und darüber hinaus so verwickelt, daß man nicht ohne weiteres erwarten darf, daß sie zum täglich geläufigen Gedankengut eines praktischen Arztes gehören. Jedoch die Vertrautheit mit diesen Grundkenntnissen über das physiologische Geschehen ist die unerläßliche Vorbedingung für ein erfolgreiches therapeutisches Handeln, hier in der Frauenheilkunde nicht weniger als auf jedem anderen Gebiet in der Medizin. Kann unser Wissen über diese Vorgänge — lediglich nach ihrer Art — heute auch als gesichert angesehen werden, so tappten wir doch bisher auf der Suche, den weiblichen Zyklus mengenmäßig aufzudecken, noch völlig im Dunkeln. Wir wußten bis jetzt nicht, welche Hormonquantitäten beim Aufbau eines Menstrualzyklus eines Organismus verwandt werden. Erst in jüngster Zeit ist die Forschung der Lösung dieses Problems um ein großes Stück näher gekommen. Dabei stellte sich heraus, daß die physiologischen Dosen ungeahnt hoch waren, so daß eine mit solchen Mengen arbeitende Therapie praktisch einfach daran scheitern mußte, weil in den bisher gebräuchlichen Hormonpräparaten nur winzige Bruchteile dieser „Normaldosen" enthalten waren.

Hand in Hand mit der Klinik gingen jedoch die Fortschritte, die die chemische Industrie in der Erforschung der Chemie der weiblichen Sexualhormone machte. Auf Grund ihrer Ergebnisse gelang

es nicht nur, das schon lange bekannte Follikelhormon nun in Form von höchstkonzentrierten Präparaten dem Arzt in die Hand zu geben, sondern auch das zweite, den Zyklus regierende Hormon, das Corpus-luteum-Hormon, wurde jetzt dargestellt und in einer für die praktische Therapie anwendbare Form gewonnen.

Wir sehen also, daß die Schwierigkeiten, die sich bisher einer wirklich erfolgreichen Anwendung der Ovarialhormone in der Frauenheilkunde entgegenstellten, in ihrem Hauptteil heute als überwunden angesehen werden dürfen. Kaufmann ist es gelungen, die atrophische Uterusschleimhaut einer kastrierten Frau in eine sekretorisch funktionierende „praemenstruelle" Schleimhaut durch Zufuhr der bei den genital wirksamen Ovarialhormone zu bringen. Er konnte kurze Zeit später zeigen, daß sich diese nach Hormonzufuhr praemenstruell aufgebaute Schleimhaut in Form echter menstrueller Blutung abstößt, daß also der ganze Ablauf des Menstruationszyklus bei der kastrierten Frau experimentell nachahmbar ist. Um die praegravide Schleimhautumwandlung bei einer kastrierten Frau herbeizuführen, müssen naturgemäß die beiden genital wirksamen Keimdrüsenhormone verwendet werden, zuerst das Follikelhormon, welches die Proliferationsphase der Uterusschleimhaut herbeiführt (entsprechend der Wirkung des Follikels, vorwiegend in den ersten Tagen des normalen Zyklus), sodann das Corpus-luteum-Hormon, welche die proliferierte Uterusschleimhaut in die Sekretionsphase umwandelt (entsprechend der Wirkung des Gelbkörpers im normalen menstruellen Zyklus etwa vom 10. Tage ab).

Das wichtigste Ergebnis dieser Versuche war von vornherein die Tatsache, daß die von Kaufmann zum Schleimhautaufbau bei kastrierten Frauen als unbedingt notwendig ermittelten Hormonmengen weit über jenen lagen, welche bisher in der Therapie ovarieller Hormonstörungen verwendet wurden. In der Therapie waren zu dieser Zeit Dosierungen des Follikelhormons von täglich etwa 600 M. E. bei schweren Funktionsstörungen üblich, während Kaufmann zeigen konnte, daß zum einmaligen Schleimhautaufbau, also zur Reproduktion eines menstruellen Zyklus, Dosen des Follikelhormons notwendig sind, welche nicht unter 200 000 M. E. liegen. Diese an der kastrierten Frau ermittelten Hormondosen waren des-

halb so wichtig, weil wir bis dahin in der Dosierung des Follikelhormons auf Mutmaßungen angewiesen waren, worauf viele der bisherigen Mißerfolge der Ovarialhormontherapie zurückgeführt werden können.

Wenn aus dem Gesagten einwandfrei hervorgeht, daß an der Wirksamkeit hoher per injektionem verabreichten Hormondosen kein Zweifel besteht, so lassen sich doch sehr viel Gründe aufzeigen, die die praktische Anwendung hoher Dosierungen verbieten oder sogar unmöglich machen. Denn einmal weigern sich die Kassen, die sehr teuren hochdosierten Präparate zu zahlen und zum andern ist es einer oft von weither kommenden Klientel nicht möglich, zur Verabfolgung von Injektionen immer wieder die Klinik aufzusuchen. Uns hat nun aber die Frage besonders interessiert, ob eine perorale Verabreichung geringerer Hormondosen in Fällen von bestehender Ovarialinsuffizienz völlig zwecklos sei. Durch die Untersuchungen R. Schröder's über per os gegebenes Follikelhormon, das in den Kreislauf übertritt, sowie dem einwandfreien Nachweis der Einwirkung des Follikelhormons auf den Menstruationszyklus, erschien uns die Anwendung kleiner peroral verabfolgten Hormondosen bei ovarialinsuffizienten Patientinnen erfolgversprechend.

So haben wir an der Heidelberger Universitäts-Frauenklinik an zahlreichen Patientinnen, die wegen Dysmenorrhoe zu seltenen oder zu häufigen, zu starken oder zu schwachen Regelblutungen oder auch wegen einer Amenorrhoe, uns von der Wirksamkeit kleinerer peroral gegebener Hormondosen überzeugen können. Selbst bei Frauen, die uns wegen einer bestehenden Sterilität konsultierten, konnte einwandfrei die Wirksamkeit dieser Therapie aufgezeigt werden. Wo und in welchem Maße ist nun bei peroraler Verabreichung das Krankheitsbild der Ovarialinsuffizienz therapeutisch erfolgreich zu beeinflussen?

Es ist klar, daß bei der Vielfältigkeit der Symptome dieser Erkrankung, ihre Behandlung an uns aus verschiedenen Gründen ganz besonders hohe Anforderungen stellt. Denn erstens gibt uns der Tastbefund keinen sicheren Anhalt für den Grad der ovariellen Insuffizienz, zweitens kennen wir den Grund für die Dysfunktion nicht, ausschließlich der Fälle, bei denen eine Allgemeinerkrankung des Gesamtorganismus vorliegt, drittens verlangt die Frau, die wegen

Sterilität den Arzt aufsucht, daß durch die Behandlung aus einem insuffizienten Organ ein vollwertiges erzeugt werde, d. h. also ein Ovar, das nun in der Lage ist, befruchtungsfähige Eier bereitzustellen. Außerdem aber sind wir in allen Fällen von Ovarialinsuffizienz vor die so schwierige Aufgabe gestellt, ein insuffizientes Organ ohne genaue anatomisch-pathologische Kenntnis des Krankheitsbildes zu behandeln und wieder voll leistungsfähig zu machen. Voraussetzung für eine erfolgreiche Therapie ist selbstverständlicherweise die richtige Dosierung der Hormonpräparate, wobei der Art der Applikation eine wesentliche Rolle zukommt. Heute wird allgemein die Auffassung vertreten, daß den peroral gegebenen Präparaten gegenüber den parenteral verabfolgten, eine wesentlich geringere Wirksamkeit zukommt. So soll das Wirkungsverhältnis des Follikelhormons zwischen parenteraler und peroraler Zufuhr 5 : 1 betragen.

Nach Schröder läßt sich durch perorale Verabfolgung von 30×1000 oder 30×1500 M. E. Follikelhormon ein eindeutiges Uteruswachstum feststellen. Auf Grund dieser Erkenntnisse R. Schröder's haben wir an der Heidelberger Universitäts-Frauenklinik 160 Fälle von leichter Ovarialinsuffizienz mit peroralen Hormongaben behandelt. Wir verstehen darunter alle die Kranken, die mit dysmenorrhoischen Beschwerden, Regelstörungen oder auch Sterilität infolge Hypoplasie unsere Sprechstunde aufsuchten. Wobei zu unterstellen ist, daß die Behandlung der Sterilität mit peroralen Dosen nur in den Fällen erfolgte, wo sich die Patientinnen vorerst zu keiner anderen Therapie entschließen konnten. Ausgeschlossen von dieser Behandlung, weil von vornherein als refraktär angesehen, wurden alle lange bestehenden Amenorrhoen und alle somatisch bedingten Ovarialinsuffizienzen, wobei nach der Definition Claubergs alle jenen Fälle zu verstehen sind, bei denen eine Allgemeinerkrankung sekundär zu einer Insuffizienz des Ovars geführt hat.

Als Präparate wurden von uns Follikulin-Menformon oder Progynon-Dragées verwendet, wobei sich der Applikationsmodus so darstellte, daß wir über eine längere Zeit hinaus pro die 1—2 Dragées à 1000 M. E. gaben. Insgesamt wurden auf diese Weise im allgemeinen eine Dosis von 30—45 000 M. E. verabfolgt. Die Gesamtzahl der in den letzten zwei Jahren so behandelten Fälle betrug 160, von denen 88 zur Nachuntersuchung erschienen. Nur letztere waren

zur Beurteilung des therapeutischen Effektes maßgebend. Der Erfolg unserer Therapie kann am besten aus folgender Tabelle ersehen werden. Es sind in dieser Tabelle nur die Fälle zusammengefaßt, die wegen Dysmenorrhoe oder Menstruationsstörungen in unsere Behandlung kamen.

Tabelle.

Dysmenorrhoen: 25 Fälle
davon 18 mit Erfolg
7 ohne Erfolg.

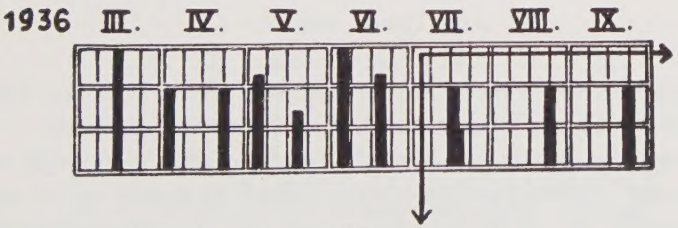
Regelstörungen +
Dysmenorrhoen: 24 Fälle
davon 15 mit Erfolg
9 ohne Erfolg.

Dazu seien einige der demonstrativsten Regelschemata der Patientinnen angeführt.

Regelschemata.

L. F., 26. J.

I. Unregelmäßige Menses; starke Dysmenorrhoen.

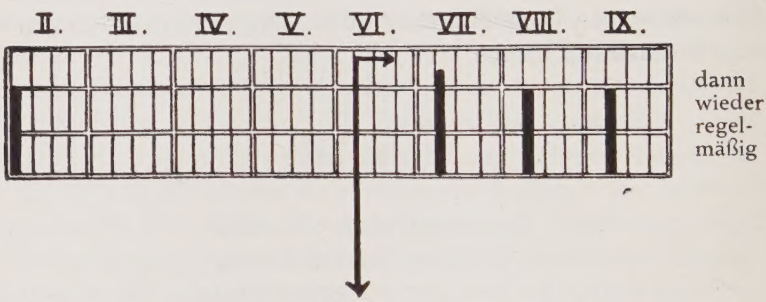


90×1000 M. E.
Foll. Hormon. per os.

Regel bis jetzt immer normal, ohne Beschwerden.

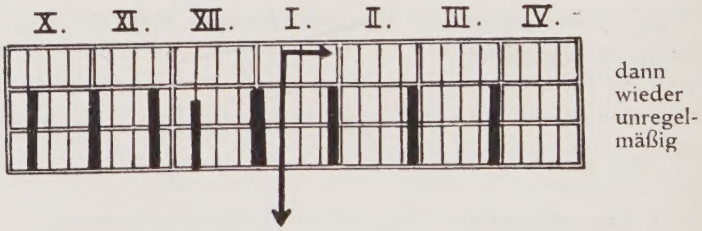
F. W. 24. J.

II. Seit Menarche immer unregelmäßige Menses.



E. K.

III. Periode unregelmäßig alle 2—3 Wochen.



Es geht aus der Tabelle hervor, daß ein großer Teil der Patientinnen durch diese Therapie beschwerdefrei geworden sind.

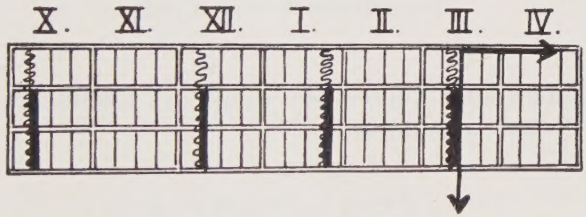
Was nun den objektiven Krankheitsbefund angeht, so muß allerdings gesagt werden, daß in vielen Fällen, in denen es zu einem Verschwinden der subjektiven Symptome der Ovarialinsuffizienz gekommen war, der Untersuchungsbefund jedoch einwandfrei ein hypoplastisches Genitale zeigte.

In diesem Zusammenhange aber erschien uns die Frage, ob es auch gelingt, ein insuffizientes Ovar durch die perorale Verabrei-

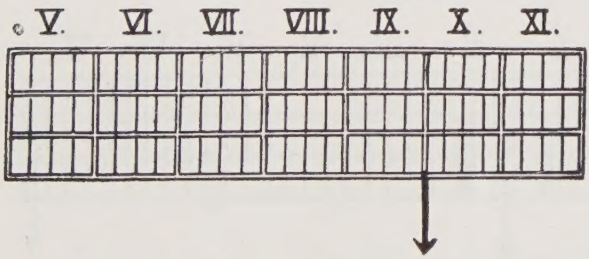
chung relativ geringer Follikelhormongaben zu der höchsten Funktion, nämlich zur Bereitstellung von reifen, befruchtungsfähigen Eiern zu bringen, besonders wichtig. Dieser Frage standen wir besonders skeptisch gegenüber, bis uns ein Fall von jahrelang bestehender Sterilität die Veranlassung dazu gab, ähnlich gelagerte und mit Follikelhormon behandelte Fälle einer Nachuntersuchung zu unterziehen. Bei diesem für uns sehr eindrucksvollen Falle handelt es sich um eine Patientin, die wegen Dysmenorrhoe und Regelstörung bei uns mit Follikelhormon behandelt wurde und bei der es im Verlauf der Behandlung zum Auftreten einer Gravidität kam, was umso überraschender erschien, als diese Patientin bereits seit vier Jahren ohne Anwendung von antikonzeptionellen Mitteln, Kohabitationen gehabt hatte, ohne daß eine Befruchtung eingetreten wäre.

H. L. 23 J.

Seit 4 J. Cohabitationen ohne anticonzeptionelle Mittel.



30×1000 M. E.
Foll. Hormon. per os.



Untersuchung:
Gravid. Mens. V./VI.

Im Folgenden zeigen wir eine Tabelle, die auf Grund dieses Falles, in ähnlicher Weise behandelten Fälle von Sterilität uns wiedergibt.

Tabelle.

Sterilitäten: 29 Fälle, davon 8 Fälle Gravide.

I. Sterilität: 5 Fälle, 3 gravide, 2 ohne Erfolg kombiniert mit:

II. Dysmenorrhoen: 10 Fälle, 2 gravide, 5 gebessert,
3 ohne Erfolg.

kombiniert mit:

III. Regelstörungen: 6 Fälle, davon 2 gravide,
3 gebessert, 1 ohne Erfolg.

IV. Mit beiden Symptomen (II + III):

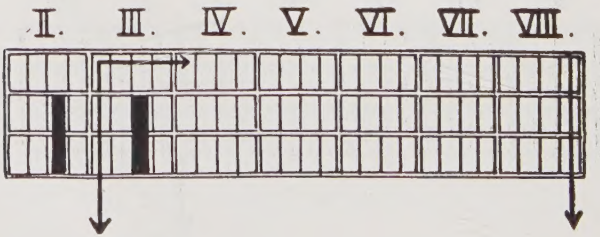
7 Fälle, davon 1 gravide,
2 gebessert, 4 ohne Erfolg.

Zur Demonstration führen wir einige der eindruckvollsten Regelschemata der Patientinnen an.

Regelschemata.

B. Oe. 26 J.

Seit 2 J. steril verheiratet.
Starke Dysmenorrhoen.

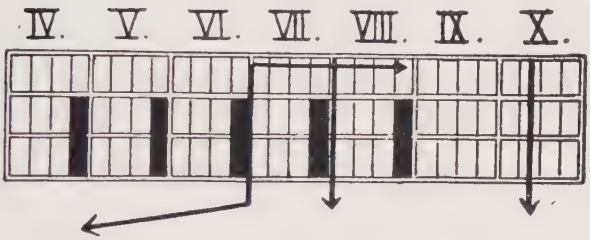


30 × 1000 M. E.
Foll. Horm. per os.

Untersuchung
Gravid. Mens V./VI.

R. Z. 36 J.

1924 normaler Partus.
1925 Abort.
1929 Unterleibsoperation.
1932 Gallenoperation.



30×1000 M. E. Foll. Horm. per os.

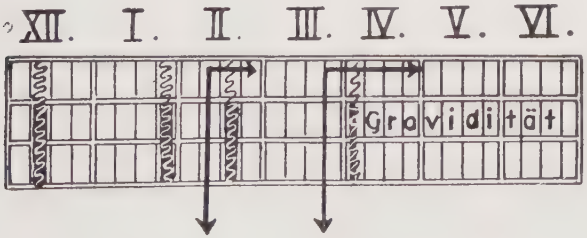
30×1000 M. E. Foll. Horm. per os.

Untersuchung: Gravidität? 16. X. 37. A.Z.R. +

J. S. 26 J.

Seit 4 Jahren steril verheiratet.

Periode alle 3—6 Wochen, mit starken Schmerzen.



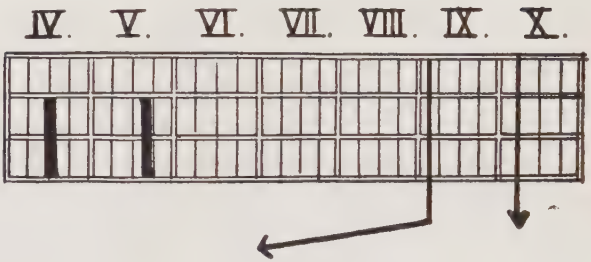
15×1000 M. E. Foll. Horm. per os.

30×1000 M. E. (Partus 8. I. 37.) Foll. Horm. per os.

H. St. 27 J.

Menses immer nur alle 5—9 Wochen.

Seit April 1936 verheiratet.



45×1000 M. E. A.Z.R. +

Untersuchung:

26./XI. Klagt seit 22./IX. über Übelkeit. Verdacht auf Gravidität. Uterus etwas groß und weich.

Zusammenfassend ergibt sich folgendes Resultat:

Von 88 zur Untersuchung erschienenen Fällen wurden 57 mit Erfolg behandelt. Wenn auch das Material von 2 Jahren uns in seiner Gesamtzahl als zu klein erscheint, um ein abschließendes Urteil über die Behandlung der Ovarialinsuffizienz mit kleinen Hormondosen zu geben, so glauben wir uns auf Grund unserer Erfolge mit dieser Therapie doch zu der Behauptung berechtigt, daß ihr ohne Zweifel eine Wirksamkeit zukommt und als eine brauchbare Therapie in der Behandlung ovarieller Störungen darstellt. Voraussetzung für den Erfolg der peroralen Therapie ist die richtige Auswahl der Fälle. Wo sie versagt, kann die parenterale Verabreichung hochdosierter Präparate noch früh genug herangezogen werden.

Literaturverzeichnis.

Buschbeck, Herbert: D. Med. Wo. 1934, I. 389.

Clauberg, Carl: Sonderdruck aus „Handbuch der Gynäkologie". 3. Aufl. Herausgegeb. von W. Stoekel. Berlin. IX. Bd.

Hasselhorst, G.: Arch. f. Gyn. 24. Kongreß, 161, 1936.

Kaufmann, C.: Klin. Wschr. 1933 II, 1557.

Schröder, R.: Arch. f. Gyn. 24. Kongreß, 161, 1936.

Lebenslauf.

Ich wurde als Sohn des Diplomingenieurs Georg Peter Henninger am 30. Juni 1908, in Kursk (Rußland) geboren. Im Juli 1918, kurz vor Kriegsschluß, kam ich nach Deutschland. In Frankfurt a. M. besuchte ich die Schule und legte daselbst die Reifeprüfung ab. Ab 1931 studierte ich Medizin. Die ersten vier Semester studierte ich in Frankfurt a. M. Später ging ich nach Rostock und Greifswald. Nach Ablegung des Physikums in Greifswald, ging ich nach Heidelberg. Hier schloß ich mein Medizin-Studium mit dem Staatsexamen 1939 ab.

Heidelberg, am 25. August 1939.